

BiblioDem

Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

Volume 13, Numéro 06 (Juillet 2016)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 9

La **veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

 **BiblioDem**, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem**. (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : [Coralie Thore](#)

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

Analyse critique (titre traduit, Synthèse, Commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. **Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study.** Lancet Neurol 2016;15(9):934-43.

Analyse critique : Relation entre la maladie vasculaire cérébrale, la maladie d'Alzheimer et la cognition chez les sujets âgés : une étude transversale

Synthèse

Très peu d'études ont été capables de relier l'ensemble du spectre de lésions cérébrales vasculaires au risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA). Les études in vivo ont principalement étudié les infarctus cérébraux (macro ou micro) grâce à l'imagerie cérébrale, mais seules les études neuropathologiques, sur autopsie, permettent à l'heure actuelle d'évaluer l'athérosclérose (maladie des gros vaisseaux) et l'artériosclérose (maladie des petits vaisseaux) intracérébrales.

Il s'agit d'une analyse qui combine les données exceptionnelles des deux plus grandes cohortes de sujets âgés dotées de données neuro-pathologiques sur la maladie cérébrale vasculaire et l'Alzheimer, la Religious Order Study et le Rush Memory and Aging Project.

L'étude inclut 1143 sujets de l'une des deux cohortes, décédés avec une MA ou sans démence et ayant des données cliniques et neuro-pathologiques. L'association entre l'athérosclérose et l'artériosclérose (évaluées visuellement et par histologie, respectivement, par des neuro-pathologistes à l'insu des données cliniques) et le risque de MA et les performances cognitives juste avant le décès sont estimées par régression logistique, en ajustant sur le niveau de lésion neuro-pathologique Alzheimer et sur la présence d'infarctus cérébraux.

L'athérosclérose et l'artériosclérose sont fréquentes à l'autopsie (39% et 35% respectivement de l'échantillon), tout comme les macro et les micro infarctus (35% et 28%). Au total, 42% des sujets ont été classés Alzheimer avant leur décès (âge moyen proche de 90 ans). L'analyse principale révèle que l'athérosclérose et l'artériosclérose sont toutes deux associées à une augmentation du risque de MA, indépendamment du niveau de lésions Alzheimer, de la présence d'infarctus et d'un certain nombre de facteurs de confusion potentiels. Chaque augmentation d'un point de sévérité de score d'athérosclérose (score 0 à 6) est associée à une augmentation du risque de MA de 30% ; pour l'artériosclérose (score 0 à 7), l'augmentation de risque est de 20% pour 1 point de score. Aucune interaction avec le statut APOE4, l'âge de décès, la sévérité de la MA ou le niveau de sévérité de lésions Alzheimer n'est retrouvée. Des associations consistantes sont retrouvées avec pratiquement tous les domaines cognitifs, y compris la mémoire.

Commentaires

Il s'agit évidemment de très beaux résultats qui suggèrent une contribution de la maladie vasculaire cérébrale au risque de la MA indépendante de l'effet des lésions Alzheimer ou des infarctus avérés. Les mécanismes restent à élucider ; ces résultats tendent à suggérer que l'effet de la maladie vasculaire cérébrale sur le risque de MA n'est pas médié par le fait qu'elle augmente le risque d'infarctus ou qu'elle diminue la clairance de l'A β . D'autres mécanismes sont probablement impliqués (perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique, inflammation, stress oxydant, etc...). Notons toutefois que si les odds ratios rapportés pour l'athérosclérose et l'artériosclérose cérébrales sont de l'ordre de 1,3, l'odds ratio associé à la pathologie Alzheimer est à 4,4 dans cette étude : la contribution des facteurs vasculaires apparaît donc relativement mineure par rapport à celle de la pathologie Alzheimer.

La principale limite reste la nature transversale de l'analyse, mais il est difficile de faire autrement ! À noter également une prévalence élevée de MA (42%) chez ces sujets très âgés, avec une spécificité du diagnostic pas très étayée (utilisation des critères US du NIA-AA mais sans utilisation des biomarqueurs). Il reste possible qu'une partie des individus classés MA avaient en fait une démence vasculaire.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Maladie vasculaire, Neuropathologie, Athérosclérose, Artériosclérose

2. Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A. **Dementia in Down's syndrome**. Lancet Neurol 2016;15(6):622-36.

Analyse critique : Démence et syndrome de Down (trisomie 21)

Synthèse

Dans la trisomie 21, l'incidence de la démence est plus importante qu'en population générale et elle survient plus tôt : l'âge médian est inférieur à 60 ans. La démence est difficile à diagnostiquer dans le contexte d'un retard mental. L'épidémiologie montre qu'un syndrome démentiel se développe à partir de 40 ans, puis la prévalence augmente avec l'âge, en doublant tous les 5 ans. Après 40 ans, la clinique est celle de la maladie d'Alzheimer le plus souvent (MA) ; avant 40 ans, les troubles psychocomportementaux et un syndrome dysexécutif sont plus fréquents. Le diagnostic reste difficile et il n'existe pas de consensus sur un protocole d'évaluation. C'est le changement de compétences cognitive et fonctionnel qui doit être évalué.

Les aspects de neuroimagerie et neuropathologie ont été développés ces dernières années. La démence compliquant une trisomie est le plus souvent une MA, avec une charge amyloïde élevée en PET, une atrophie hippocampique et des hypodébits postérieurs en PET métabolique. Toutefois la charge amyloïde en PET est plus souvent striatale et frontale que dans la MA de début tardif. La précocité des dépôts amyloïdes semble la même, soit 20 ans avant les signes cliniques, mais les données sont encore rares. Il existe une élévation des concentrations plasmatiques d'Aβ40 et 42 chez les trisomiques plus marquée en cas de démence et qui serait prédictive d'une évolution démentielle. La formation de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) augmente rapidement à partir de 40 ans, et, comme dans la MA habituelle, est mieux corrélée à la clinique. Les modifications de neurotransmetteurs sont aussi similaires, mais une dysrégulation cholinergique supplémentaire pourrait être en cause, contrôlée par le gène DYRK1A, et le système GABAergique paraît davantage impliqué que dans la MA habituelle. D'autres anomalies neuropathologiques peuvent aussi se voir : corps de Lewy, inclusions TDP 43, angiopathie amyloïde, les lésions vasculaires paraissant rares.

Sur le plan génétique, c'est la triplication du chromosome 21 qui serait responsable de l'augmentation du risque de MA, mais ce risque semble modulé par d'autres gènes. L'APP et ses variants jouent le rôle essentiel et modulent l'âge de début de la démence. L'hyperexpression du gène DYRK1A serait impliquée dans l'hyperphosphorylation de tau. Une étude aurait montré une association entre polymorphisme de ce gène et âge de début de la démence chez le sujet trisomique, confirmant son intérêt clinique. D'autres gènes sur le chromosome 21, et hors de celui-ci, pourraient être impliqués qui ne peuvent être tous cités. L'allèle E4 du gène ApoE est aussi un facteur de risque, et d'autres gènes impliqués dans la MA sont en cours d'étude dans la trisomie (SORL1, PICALM, TOMM 40).

L'efficacité des traitements de la maladie d'Alzheimer n'est pas claire : il semble que la mémantine soit inefficace (essai MEADOWS), et que le donepezil ait les meilleures « preuves ». Les traitements anti-amyloïdes seraient des candidats logiques mais leur innocuité et efficacité restent à montrer. Un essai d'antioxydant (vitamine E) est en cours, des « anti-SOD1 » et modulateurs de DYRK1A (épigallocatechine, harmine, leucettine) pourraient avoir un intérêt. Des molécules utilisées pour d'autres pathologies neurodégénératives telles que fluoxétine ou des antagonistes GABA sont en cours d'essais.

Commentaires

Article très important pour les consultations mémoire concernées par les patients jeunes (même si le premier auteur est un psychogériatre !), qui en général reçoivent les personnes trisomiques. La fréquence des démences dans cette population est de mieux en mieux connue et la demande d'évaluation est plutôt en train de croître.

Les aspects fondamentaux sont les plus développés, et notamment la génétique (présence de John Hardy dans les auteurs oblige). Les traitements actuels et surtout futurs sont abordés de façon extensive, dans une pathologie qui est un modèle pour les tenants de l'amyloïde. Les cliniciens n'y trouveront pas de description des symptômes, de l'évolution, ni d'outils d'évaluation, rien de vraiment « pratique » pour s'occuper des patients, ce qui est un peu dommage.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Trisomie 21

3. Cuyvers E, Sleegers K. **Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond.** Lancet Neurol 2016;15(8):857-68.

Analyse critique : Variations génétiques sous-jacentes de la maladie d'Alzheimer : les résultats des études pangénomiques.

Synthèse

Ce papier est une revue concernant les différents résultats génétiques obtenus dans la maladie d'Alzheimer. Il rappelle que les études pangénomiques (GWAS) et de séquençage à haut débit ont permis d'identifier plus de 20 gènes ou régions génomiques. Les auteurs décrivent les différents variants fonctionnels identifiés mais également le cas des variants rares contribuant au risque de maladie d'Alzheimer. Les auteurs abordent enfin l'intérêt et les limites du test génétique dans les formes familiales ou sporadiques.

Commentaires

C'est un article intéressant difficilement résumable. Son intérêt réside dans le fait qu'il rappelle que la plupart des marqueurs génétiques identifiés ne sont pas dans des zones codantes. Parmi les 20 loci majeurs identifiés par les études GWAS, aucun des signaux n'a été trouvé dans des parties codantes, 40% des marqueurs sont dans des régions régulatrices et 60% dans des régions introniques. La combinaison des approches GWAS et séquençage peuvent permettre de mieux comprendre les mécanismes des chemins métaboliques mis en œuvre, même si les voies apparaissent nombreuses et apparemment distinctes (système immunitaire, fonctionnement synaptique, métabolisme des lipides).

Cette revue fait un point important pour celui qui souhaite une remise à niveau sur le sujet, même si les découvertes à venir pourront le rendre obsolète assez rapidement.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Génétique, Revue

4. Dumurgier J, Artaud F, Touraine C, Rouaud O, Tavernier B, Dufouil C, Singh-Manoux A, Tzourio C, Elbaz A. **Gait Speed and Decline in Gait Speed as Predictors of Incident Dementia.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016.

Analyse critique : Vitesse de marche et déclin de la vitesse de marche comme prédicteurs de la démence incidente.

Synthèse

La vitesse de marche (VM) est une mesure simple et efficace, facile à mettre en place en clinique et en recherche. Une VM réduite est fréquente chez la personne âgée et elle est prédictrice d'incapacité, de chute, d'hospitalisation et de décès. Faisant aussi intervenir le système nerveux central et périphérique, la VM est un marqueur du fonctionnement cognitif qui a été associé au déficit cognitif, au MCI et à la démence. Cependant, l'ampleur du déclin de la VM avant la démence reste à déterminer.

Les auteurs ont donc utilisé les données de l'échantillon dijonnais de la cohorte Trois Cités pour étudier l'association entre une faible VM d'une part et le déclin de la VM d'autre part, et le risque de démence toute cause, de maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire à 9 ans. La vitesse de marche a été mesurée à 4 reprises : à l'inclusion puis 4 ans, 7 ans et 9 ans après. Un total de 3663 sujets âgés entre 65 et 85 ans, non déments à l'inclusion, ont été analysés. Au cours du suivi, 296 sont devenus déments, 558 sont décédés sans qu'un diagnostic de démence n'ait été posé, et 64 ont été diagnostiqués déments puis sont décédés. La durée médiane du suivi était 7,8 ans.

La diminution d'un écart-type de la VM à l'inclusion était associée à l'augmentation de 59% du risque relatif (RR) de démence. À l'aide d'un modèle multi-états ajusté sur l'âge et le sexe, les auteurs ont montré que les sujets ayant une faible VM (<1 m/s) à l'inclusion avaient un RR de démence et de MA multiplié par deux et de démence vasculaire par plus de 12. Après exclusion des cas de démence incidents à 4 ans, la force de l'association était diminuée mais restait significative alors qu'après exclusion des cas incidents à 7 ans, l'association était à la limite de la significativité. Les auteurs ont par ailleurs regardé la part de l'association expliquée par un certain nombre de covariables. La cognition (évaluée par la partie B du Trail Making Test (TMT-B) ou le MMSE) expliquait une grande part de l'association, suivie par le mode de vie, les symptômes dépressifs et l'indice de masse corporelle. En revanche, la part expliquée par les maladies chroniques, l'ApoE ou encore les maladies cardiovasculaires était marginale.

Dans un second temps, les auteurs ont analysé l'effet du déclin de la VM sur le risque de démence. Ils ont montré un déclin annuel 80% plus important chez les futurs déments que chez les autres. En utilisant des modèles linéaires mixtes ajustés sur le TMT-B ou sur la VM à l'inclusion, le déclin était toujours significativement plus important chez les futurs déments que chez les autres. Cela était vrai à la visite de diagnostic de démence et 7 ans auparavant mais pas 9 ans avant. La cognition expliquait une part importante de l'association, suivie par la dépression, les maladies chroniques et les maladies cardiovasculaires. Par ailleurs, les auteurs ont confirmé l'utilisation d'un seuil de 1 m/s pour la définition d'une faible vitesse de marche.

En conclusion, le déclin de la VM ne serait donc pas concomitant du diagnostic de démence mais débiterait au moins 7 ans avant. La VM pourrait donc être un marqueur précoce de la démence. Les auteurs concluent sur l'intérêt des mesures répétées de la VM.

Commentaires

C'est un bel article qui se base sur une cohorte bien connue et qui utilise une méthodologie statistique originale et pertinente. Il ajoute d'eau au moulin avec une plus-value qui tient à la disponibilité des mesures répétées de la VM permettant l'analyse du déclin de la VM sur une longue période de temps (jusqu'à 9 ans). Je regrette cependant une discussion un peu légère qui n'aborde notamment pas la forte association entre la VM à l'inclusion et le risque de démence vasculaire. La vitesse de marche a l'avantage indéniable d'être facile à mettre en place en clinique et, au vu de son pouvoir prédicteur important, elle devrait être davantage promue auprès des médecins généralistes comme faisant partie des examens à réaliser annuellement à partir de 65 ans. Mais, manquant de spécificité, elle ne peut qu'alerter d'une dégradation physique et/ou cognitive et encourager des examens physiques et cognitifs additionnels.

Analysé par Sophie Pilleron, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Démence, Vitesse de marche

5. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Lambert P, Wikman A, Norda R, Titlestad KE, Erikstrup C, Ullum H, Melbye M, Busch MP, Nyren O. **Transmission of Neurodegenerative Disorders Through Blood Transfusion: A Cohort Study.** Ann Intern Med 2016;165(5):316-24.

Analyse critique : Transmission de maladies neurodégénératives par transfusion sanguine : une étude de cohorte.

Synthèse

Le fait que la protéine beta amyloïde puisse agir comme une protéine de type prion a été évoqué lors d'expériences chez le rongeur ou le primate où une infection intracérébrale ou intrapéritonéale de protéine A-beta a permis l'agrégation et le déclenchement de la cascade amyloïde. Les auteurs évaluent si la transmission de maladies neurodégénératives par transfusion sanguine est observée sur les bases de données scandinaves. En Suède et au Danemark, un registre identifie les donneurs de sang ainsi que les personnes transfusées. Il existe par ailleurs des registres de santé permettant d'identifier les maladies neurodégénératives (démence, Alzheimer (MA), Parkinson (MP), sclérose latérale amyotrophique (SLA)). Les auteurs ont recherché si la fréquence de maladies neurodégénératives était plus élevée chez les récepteurs de transfusion sanguine d'une personne qui développera une maladie dégénérative (MD). Deux approches ont été testées : évaluer l'excès de MD chez tous les receveurs d'un donneur identifié avec une MD, ou évaluer la fréquence de MD chez tous les receveurs d'un même donneur, qu'il ait été diagnostiqué ou non avec une MD. Au total, 1 169 475 donneurs ont été identifiés et aucune association n'a été observée (RR variant de 1,04 pour la démence, 0,99 pour la MA, 0,94 pour MP) quelles que soit les latences d'exposition considérées (de moins de 5 ans après la transfusion jusqu'à 20 ans après la transfusion). Des simulations ont montré que la puissance de l'analyse était suffisante pour détecter une association. Enfin, l'approche a été en mesure de détecter un excès d'hépatite C chez les receveurs de donneurs ayant développé une hépatite C, montrant la validité de l'approche utilisée.

Commentaires

C'est un travail solide qui indique que la transmission sanguine de la maladie d'Alzheimer et d'autres pathologies neurodégénératives est très peu probable. Le soin apporté à la méthode et les différents éléments rapportés donnent confiance dans l'approche utilisée, et si jamais une transmission est possible, elle est probablement rare, ou serait observée pour des durées d'induction de plus de 20 ans.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : A bêta, Démence, Prion

6. Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, Aldea P, McConathy J, Holtzman DM, Cairns NJ, Morris JC, Fagan AM, Ances BM, Benzinger TL. **The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging.** Brain 2016;139(Pt 8):2249-60.

Analyse critique : La relation entre biomarqueurs du Liquide cérébro-Spinal (LCS) de la maladie d'Alzheimer (MA) et imagerie PET tau.

Synthèse

Les auteurs de l'université de Washington ont étudié chez 46 sujets normaux sur le plan cognitif et 11 sujets présentant une altération cognitive, la relation entre biomarqueurs du liquide cérébro-Spinal (LCS) de la maladie d'Alzheimer (MA) et imagerie PET Tau. L'analyse voxel à voxel montre que la fixation du traceur dans les régions temporales et pariéto-temporales est associée aux performances cognitives. Chez les sujets normaux, cette fixation est associée à un taux bas de protéine Ab 42 et pas aux taux de protéine tau et phospho-tau dans le LCS alors que chez les sujets avec déficit cognitif, la fixation est liée aux trois biomarqueurs.

Les auteurs concluent que dans la MA préclinique (baisse isolée d'Ab 42), les lésions tau sont présentes dans les régions temporales et voisines.

Commentaires

Pour la première fois les auteurs ont pu démontrer que la chute d'Ab dans le LCS semblait précéder l'augmentation de Tau dans l'évolution du processus pathologique de la MA, alors même que des lésions Tau sont déjà présentes dans le lobe temporal. C'est bien sûr très important. La MA pourrait donc être une Taupathie précipitée par une amyloïdopathie.

Cependant l'étude est transversale et la taille de l'échantillon étudié est très faible. Une confirmation est donc nécessaire, si possible de manière longitudinale.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : A beta, Liquide cérébro spinal, Tau

7. Mori E, Ikeda M, Nakai K, Miyagishi H, Nakagawa M, Kosaka K. **Increased plasma donepezil concentration improves cognitive function in patients with dementia with Lewy bodies: An exploratory pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in a phase 3 randomized controlled trial.** J Neurol Sci 2016;366:184-90.

Analyse critique : L'augmentation de la concentration plasmatique du donépézil améliore la fonction cognitive chez les patients atteints de démence à corps de Lewy : une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique exploratoire dans une étude randomisée de phase 3.

Synthèse

Les études de phase II et III du donépézil dans le traitement des patients atteints de démence à corps de Lewy (DCL) suggèrent un effet dose-dépendant sur la cognition et les troubles du comportement. Cette étude pharmacocinétique a pour objectif de montrer que l'augmentation de la concentration plasmatique de donépézil améliore la fonction cognitive et les troubles du comportement sans aggraver les effets secondaires chez les patients DCL.

L'étude porte sur 87 patients (49 patients à 5 mg/jour et 48 patients à 10 mg/jour) suivis pendant 12 semaines, issus d'une étude de phase III qui a montré une amélioration significative du MMSE chez 142 patients DCL vs placebo à la dose de 10 mg/jour (10 mg/j : +2.2 pts vs PCB : 0.6 pts * - 5mg/j : +1.4 pts N.S.) [Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Ikeda M et al. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Feb 3;7(1):4].

Elle montre que la concentration plasmatique du donépézil augmente essentiellement avec la posologie utilisée et l'âge (en lien avec la clairance de la créatinine). Le rôle des facteurs génétiques (phénotype CYP2D6 : métaboliseur ultra rapide/lent) et médicamenteux (inducteurs enzymatiques) n'ont pas pu être étudiés (effectifs insuffisants).

Les concentrations plasmatiques étaient corrélées aux modifications du MMSE et étaient plus faibles chez les patients dont le score MMSE déclinait par rapport au patients dont le score MMSE était stable ou s'améliorait. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la concentration plasmatique et l'amélioration des troubles du comportement ni avec les effets secondaires (hypotension artérielle, bradycardie, perte de poids, syndrome extrapyramidal).

Commentaires

Les auteurs suggèrent que chez les patients DCL dont la posologie de donépézil 5mg/j est bien supportée, une augmentation à 10mg/jour permettrait d'augmenter la concentration plasmatique et d'améliorer l'efficacité sur la cognition.

La principale limite de ce travail est le faible effectif de la population étudiée qui sous-estime probablement le lien entre la concentration plasmatique du donépézil et ses effets secondaires.

Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges

Mots-clés : Démence à corps de Lewy, Donépézil

8. Paquet C, Magnin E, Wallon D, Troussiere AC, Dumurgier J, Jager A, Bellivier F, Bouaziz-Amar E, Blanc F, Beaufiles E, Miguet-Alfonsi C, Quillard M, Schraen S, Pasquier F, Hannequin D, Robert P, Hugon J, Mouton-Liger F, For e PLMn, collaborators. **Utility of CSF biomarkers in psychiatric disorders: a national multicentre prospective study.** *Alzheimers Res Ther* 2016;8:27.

Analyse critique : Intérêt de l'étude des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal dans les pathologies psychiatriques : une étude prospective nationale multicentrique.

Synthèse

Le lien entre les troubles psychiatriques et la maladie d'Alzheimer MA restent incertains : s'agit-il de prodromes, de facteurs de risque, ou de diagnostics différentiels ? Cette étude prospective multicentrique s'intéresse aux patients suivis en consultation mémoire ayant bénéficié de la recherche de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) dans le liquide cérébro spinal (LCS) et ayant un diagnostic initial de troubles psychiatriques.

Méthodes : Un questionnaire anonyme fut rempli de façon prospective pour chaque patient bénéficiant d'une recherche de biomarqueurs MA dans le LCS. Une première partie était remplie avant la ponction lombaire (résultats des examens cliniques et complémentaires, diagnostic initial et niveau de confiance noté de 0 à 10 sur une échelle visuelle) et la deuxième partie était remplie après la ponction lombaire (profil LCS « en faveur d'une MA biologique », « non contributif » ou « non MA », le diagnostic final et niveau de confiance sur une échelle visuelle, ainsi que les éventuels changements thérapeutiques). Pour les patients ayant un diagnostic initial de troubles psychiatriques, les antécédents ont été collectés rétrospectivement : l'ancienneté des troubles, l'âge d'apparition des troubles cognitifs, leur profil et l'évolution. Les patients ont été classés en 3 catégories : symptômes psychiatriques associés à une maladie d'Alzheimer (MAP), troubles cognitifs non liés à une pathologie neurodégénérative (TCP), coexistence de pathologie psychiatrique primaire et d'une maladie neurodégénérative secondaire (COPM).

Résultats : L'étude prospective s'est déroulée pendant deux ans dans 29 consultations mémoire, auprès de 128 médecins (61 neurologues, 65 gériatres, 2 psychiatres). Sur les 1015 questionnaires recueillis, 58 furent exclus car incomplets. Au final, le groupe d'étude était composé de 69 patients (7,3%) présentant des troubles cognitifs avec un diagnostic psychiatrique initial : anxiété et/ou dépression (32,2%), troubles bipolaires (17,4%), psychose (14,5%) et autres (5,8%). Les profils des biomarqueurs dans le LCS étaient dans 14 cas en faveur d'une MA biologique (diagnostic final : 12 MA et 2 MCI), dans 5 cas un profil non contributif (diagnostic final : 1 MA, 3 troubles psychiatriques et 1 autre maladie neurodégénérative), et dans 50 cas un profil non MA (diagnostic final : 47 troubles psychiatriques, 3 dégénérescences frontotemporales DFT). Dans 73% des cas, le résultat LCS était concordant avec le diagnostic initial. Un changement thérapeutique est survenu dans 30% des cas : introduction ou arrêt d'anticholinestérasiques (12 cas) ou un autre changement (12 cas). Le niveau de confiance dans le diagnostic a été significativement augmenté suite à la recherche de biomarqueurs MA dans le LCS.

Les antécédents psychiatriques ont pu être recueillis pour 41 des patients du groupe d'étude : 8 cas de MAP, 29 cas de TCP et 4 cas de COPM. La catégorie MAP se distinguait significativement par l'âge d'apparition des troubles psychiatriques plus tardif et un délai entre l'apparition des troubles cognitifs plus court. Les troubles amnésiques étaient prédominants, mais non exclusifs de la catégorie MAP.

Commentaires

Cette étude montre l'apport diagnostique des biomarqueurs dans le LCS en pratique clinique en consultation mémoire : dans 30% des cas environ, l'étude du LCS a entraîné un changement du diagnostic et 30% de changement thérapeutique. L'étude s'intéresse plus particulièrement aux patients ayant une présentation psychiatrique et tente de repérer parmi cette population hétérogène des caractéristiques cliniques pouvant orienter vers une maladie d'Alzheimer : troubles psychiatriques d'apparition tardive et suivis rapidement d'apparition de troubles cognitifs. L'étude a toutefois des limites : cas peu nombreux, mode de recrutement sélectif et absence d'expertise psychiatrique.

Analysé par Leslie Cartz-Piver, CMRR de Limoges

Mots-clés : Démence, LCS, Troubles neuropsychiatriques

9. Press-Sandler O, Freud T, Volkov I, Peleg R, Press Y. **Aromatherapy for the Treatment of Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Descriptive Analysis of RCTs.** J Altern Complement Med 2016;22(6):422-8.

Analyse critique : L'aromathérapie pour traiter les patients présentant des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : une analyse descriptive d'essais contrôlés randomisés.

Synthèse

La majorité des personnes démentes présente des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD) aggravant leur pathologie. Généralement, des traitements médicamenteux sont utilisés pour améliorer les SPCD, non sans entraîner un certain nombre d'effets secondaires. Ainsi, parmi les traitements alternatifs non-pharmacologiques se développant, l'aromathérapie est utilisée pour améliorer le sommeil et réduire les troubles du comportement. Elle repose sur l'absorption d'extraits aromatiques – présentés sous forme d'huiles essentielles- par les voies digestives, les muqueuses, le système olfactif ou encore par la peau.

Cette revue de littérature sur l'efficacité de l'aromathérapie sur la réduction des SPCD chez des sujets déments propose une analyse descriptive de sept essais cliniques contrôlés randomisés publiés en anglais et cités dans PubMed. Les études portent sur des sujets âgés (69 à 85 ans) en maison de repos ou hospitalisés et ayant reçu un diagnostic de démence.

Parmi ces études, l'huile essentielle de mélisse a été employée pour cinq d'entre-elles et deux études ont utilisé celle de lavande. Selon les études, les voies d'administration sont différentes (pulvérisation sur le corps ou dans le lieu de vie, massage, inhalation par appareil), ainsi que la durée (de 10 jours à 12 semaines), le moment d'administration du traitement et le placebo utilisé (huile de jojoba, huile de tournesol, eau). Les outils d'évaluation des SPCD diffèrent également selon les études (CMAI, NPI, PAS, PGCAR, analyse subjective par vidéo).

Trois études concluent que le traitement par aromathérapie n'est pas efficace alors que trois autres études concluent, au contraire, qu'il est efficace. Enfin, une étude ne se positionne pas clairement sur les effets de l'aromathérapie sur les SPCD. Les effets positifs de l'aromathérapie sont retrouvés lorsque l'application de l'huile est directement en contact avec le système olfactif (pulvérisation ou massage sur le visage), mais ils sont indépendants du type d'huile utilisé, de la durée du moment d'application, de la durée du traitement et de l'outil d'évaluation des SPCD.

Les auteurs discutent des effets éventuels des placebos appliqués (huile de jojoba, de tournesol), mais aussi du mode d'administration, ainsi le contact direct avec le patient pourrait avoir des effets bénéfiques indépendamment de l'aromathérapie. De plus, ils regrettent un manque d'information sur la composition biochimique des huiles employées. Les auteurs recommandent davantage d'études pour pouvoir s'avancer sur l'efficacité éventuelle de l'aromathérapie.

Commentaires

Il est regrettable de ne pouvoir trouver dans cette synthèse de la littérature des indications sur certains facteurs pouvant influencer les effets et les conséquences de l'aromathérapie. Ainsi, nous ignorons qui administre les extraits aromatiques (un proche ? un soignant anonyme ?), qui évalue les SPCD (quelle objectivité ?) et de quelle façon sont posés les diagnostics de démence. Par ailleurs, en dehors de l'étude de Ballard et al. (2002), les études présentées ne contrôlent pas la prise de psychotropes durant l'aromathérapie. Les études présentées ne permettent pas de conclure à l'efficacité de l'aromathérapie. Cet article illustre la faible qualité des études évaluant les thérapies non médicamenteuses. Pourtant, depuis 2012, la HAS recommande son utilisation dans la prise en charge des troubles du comportement.

Analysé par Caroline Giulioli, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Agitation, Démence, Troubles du comportement



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces quatre articles supplémentaires est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé. <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Amjad H, Roth DL, Samus QM, Yasar S, Wolff JL. **Potentially Unsafe Activities and Living Conditions of Older Adults with Dementia**. J Am Geriatr Soc 2016;64(6):1223-32.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Conduite automobile, Démence

2. De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Pasquier F, Leys D, Maurage CA, Bordet R. The incidence of **post-mortem neurodegenerative and cerebrovascular pathology in mixed dementia**. J Neurol Sci 2016;366:164-6.

Analysé par Claudine Berr, CMRR de Montpellier

Mots-clés : Lésions vasculaires, Neuropathologie

3. Guzman A, Freeston M, Rochester L, Hughes JC, James IA. **Psychomotor Dance Therapy Intervention (DANCIN) for people with dementia in care homes: a multiple-baseline single-case study**. Int Psychogeriatr 2016:1-21.

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Thérapie non médicamenteuse, Troubles du comportement

4. Moreira A, Diogenes MJ, de Mendonca A, Lunet N, Barros H. **Chocolate Consumption is Associated with a Lower Risk of Cognitive Decline**. J Alzheimers Dis 2016;53(1):85-93.

Analysé par Virginie Nael, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Déclin cognitif, MMSE, Nutrition